

COMMENT J'EXPLORE...

UN TROUBLE DU SPECTRE DE L'AUTISME CHEZ L'ENFANT

BARREA C (1, 2), JADOT A (3, 4), DEBRAY FG (2), VRANCKEN G (4), LEROY P (1)

RÉSUMÉ : Le trouble du spectre de l'autisme (TSA) est une pathologie neurodéveloppementale complexe, caractérisée par des déficits de la communication et des interactions sociales associés à un caractère restreint et répétitif des comportements, des intérêts et des activités. Étant donné le caractère très hétérogène du trouble et l'absence de biomarqueur, son approche diagnostique doit être globale, multidisciplinaire, et répondre aux critères des classifications internationales. Par ailleurs, les TSA résultent d'un modèle multifactoriel dont l'étiologie demeure inconnue dans la majorité des cas. Afin d'optimiser le rendement exploratoire et d'homogénéiser les pratiques, ce document propose un cadre pour la mise au point des TSA en pédiatrie.

MOTS-CLÉS : Trouble du spectre autistique - Neuropédiatrie - Génétique

How I EXPLORE... AUTISM SPECTRUM DISORDER IN A CHILD

SUMMARY : Autism Spectrum Disorder (ASD) is a complex neurodevelopmental trouble characterized by deficits in communication and social interactions associated with restricted and repetitive behaviour, interests and activities. Given the heterogeneity of the disorder and the absence of biomarker, its diagnostic approach must be comprehensive and multidisciplinary, according to international classifications. The aetiology of ASDs remains mostly unknown and results from a multifactorial model. This document offers guidelines to standardize practices and optimize the exploration of children with autism.

KEYWORDS : *Autism spectrum disorder - Neuropediatrics - Genetics*

INTRODUCTION

Le trouble du spectre de l'autisme (TSA) est répertorié dans les classifications internationales (1, 2) parmi les troubles du neurodéveloppement (TND) caractérisés par des déficits persistants de la communication et des interactions sociales, ainsi qu'un caractère restreint et répétitif des comportements, des intérêts ou des activités. L'apparition du trouble survient au cours de la période de développement, mais les symptômes peuvent ne se manifester pleinement que plus tard, lorsque les exigences sociales dépassent les capacités limitées. Ces déficits sont omniprésents chez l'individu et suffisamment graves pour entraîner une altération du fonctionnement personnel, familial, social, éducatif et/ou professionnel. Actuellement, la prévalence des TSA est évaluée à 7,2/1.000, soit 1/139 personnes, et touche toutes les classes sociales avec un sex-ratio fille/garçon de 1/4.

De nombreuses études ont récemment mis en lumière l'influence de la génétique et de l'environnement dans ce trouble. L'hérédité du TSA est confirmée par les mesures de risque observées en cas de jumeau monozygote (70-90 %), de jumeau dizygote (25-30 %), ou de frère/sœur (18,7 %) atteint d'un TSA. Bien qu'il n'y ait pas d'étude concernant le risque de TSA chez les

enfants de parents ayant un TSA, il est toutefois admis que l'âge avancé des parents, supérieur à 35 ans, serait un facteur de risque complémentaire. Par ailleurs, de nombreuses maladies génétiques peuvent présenter un phénotype autistique. Enfin, de multiples facteurs environnementaux ont été étudiés et associés à la survenue d'un TSA. Parmi ceux-ci, nous retrouvons des facteurs préconceptuels (obésité, diabète, maladies auto-immunes chez les parents), prénataux (infection maternelle au cours de la grossesse, exposition à certains toxiques tels que l'alcool, l'acide valproïque et la pollution de l'air), et périnataux (prématurité, petit poids de naissance, souffrance périnatale) (3, 4).

Étant donné le caractère très hétérogène du TSA sur le plan clinique et étiologique, une revue des différentes approches diagnostiques a été réalisée dans ce présent article afin de pouvoir proposer une stratégie exploratrice efficace et adaptée.

SIGNES D'ALERTE

Outre l'inquiétude parentale concernant le développement de leur enfant, d'autres signes d'alerte majeurs font consensus dans les dernières recommandations internationales (3-5).

Avant l'âge de 18 mois, il n'existe aucun marqueur pathognomonique d'une évolution vers un TSA. Des difficultés au niveau du langage, du jeu socio-imitatif et symbolique, de l'engagement relationnel, de la réactivité et de la réciprocité sociale, constituent des indices d'atteinte précoce.

(1) Service de Pédiatrie, Secteur de Neuropédiatrie, CHU-CHR Liège, Belgique.

(2) Service de Génétique, CHU Liège, Belgique.

(3) Service de Pédopsychiatrie, CHU Liège, Belgique.

(4) Centre de Ressources Autisme de Liège (CRAL), Belgique.

Chez l'enfant de plus de 18 mois, les signes précédents ou bien la présence de difficultés relationnelles précoces et persistantes combinées à des particularités dans le comportement et les intérêts prenant un caractère anormalement répétitif, restreints et stéréotypés, doivent alerter sur la possibilité d'un TSA. D'autres signes plus ou moins évocateurs peuvent apparaître : utilisation inappropriée du langage, pauvreté du contact - voire indifférence - ou, au contraire, familiarité excessive, hyper- ou hyporéactions à des stimulations sensorielles, difficultés à reconnaître les émotions d'autrui, mouvements stéréotypés, résistance au changement, troubles du comportement (agressivité, conduites oppositionnelles), etc.

Une régression du développement affectant plus particulièrement les sphères linguistique et sociale, survenant chez 20 % des enfants avec TSA, doit également faire rechercher un TSA en l'absence de toute anomalie neurologique.

DÉPISTAGE ET REPÉRAGE

Bien qu'un dépistage systématique du TSA en population générale ne soit pas recommandé en l'absence d'outils suffisamment sensibles et spécifiques, la recherche des signes d'alerte est essentielle dans le cadre du suivi médical systématique du jeune enfant.

Une évaluation plus approfondie doit être réalisée par la suite chez les enfants présentant des signes d'alerte, ou directement chez les patients présentant un risque sensiblement plus élevé de TSA ou de TND par rapport à la population générale. La démarche comprend essentiellement une évaluation clinique détaillée du développement de l'enfant qui peut être facilitée par l'utilisation de différents outils adaptés (6) : pour les enfants de 16 à 30 mois, la passation du Modified Checklist for Autism in Toddlers (M-CHAT), complétée, en cas de résultats confirmant un risque de TSA, par un entretien structuré plus précis avec les parents au moyen de la M-CHAT- Follow-up, offre une sensibilité et spécificité correctes de 85 % et 99 %, respectivement; après l'âge de 48 mois, le questionnaire de communication sociale (SCQ pour Social Communication Questionnaire) a été validé, avec une sensibilité et une spécificité assez élevées de l'ordre de 87 % et 95 %, respectivement; pour les enfants plus âgés, sans trouble du développement intellectuel associé, l'examen complet du développement peut s'appuyer sur l'Autism Spectrum Screening Questionnaire (ASSQ), l'Autism-spectrum Quotient (AQ) ou la

Social Responsiveness Scale (Échelle de réciprocité sociale ou ERS).

Si le risque de TSA est confirmé, il est nécessaire d'orienter immédiatement l'enfant vers une consultation à visée diagnostique spécialisée dans les TND. Dans l'attente de cette consultation spécialisée auprès des professionnels dits de 2^{ème} ligne, et des résultats de la démarche complète de diagnostic, il est recommandé de prescrire les premiers bilans et de mettre en place des interventions de proximité, notamment dans le domaine de la communication.

MISE AU POINT

La démarche diagnostique ne se limite pas à la confirmation ou non d'un TSA. Une mise au point élargie doit être réalisée pour exclure toute entité somatique, rechercher les comorbidités, évaluer le fonctionnement et l'environnement de l'enfant, afin de proposer un projet personnalisé (7).

DIAGNOSTIC DE TSA

Actuellement, un diagnostic initial de TSA doit préférentiellement être formulé en référence au DSM-5 (en attendant la CIM-11) (**Tableau I**). En l'absence de biomarqueur spécifique, le diagnostic du TSA est clinique et repose sur une approche pluriprofessionnelle par une équipe expérimentée, spécifiquement formée aux TND. La procédure associe information standardisée et expertise clinique qui comportent une anamnèse appuyée par les observations de l'enfant. Elle peut être structurée au moyen d'outils standardisés que des professionnels spécifiquement formés peuvent faire passer. Parmi les 130 instruments possibles (8), l'association de l'Autism Diagnostic Interview (ADI) et de l'Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS) est souvent mise en avant dans la littérature comme un gold standard du diagnostic, dans la mesure où elle catégoriserait environ 80 % des cas de TSA. Néanmoins, il existe une surinclusion reconnue qui doit être palliée par la recherche systématique des comorbidités et par la concertation diagnostique (9).

Les échelles de cotation de l'autisme infantile (CARS) ou d'évaluation des comportements autistiques (ECA) permettent de mesurer l'intensité du TSA, bien que la sévérité du trouble soit généralement mieux appréciée par des marqueurs indirects tels que le handicap intellectuel associé ou le retard de langage, plutôt que par la symptomatologie elle-même qui sert à définir le trouble. Plus récemment, le DSM-5

Tableau I. Critères diagnostiques du DSM-5.

A	Déficits persistants de la communication et des interactions sociales observés dans des contextes variés : 1. Déficits de la réciprocité sociale ou émotionnelle; 2. Déficit des comportements de communication non verbaux utilisés au cours des interactions sociales; 3. Déficit du développement, du maintien et de la compréhension des relations.
B	Caractère restreint et répétitif des comportements, des intérêts ou des activités, comme en témoignent au moins deux des éléments suivants, soit au cours de la période actuelle, soit dans les antécédents : 1. Caractère stéréotypé ou répétitif des mouvements, de l'utilisation des objets ou du langage; 2. Intolérance au changement, adhésion inflexible à des routines ou à des modes comportementaux verbaux ou non verbaux ritualisés; 3. Intérêts extrêmement restreints et fixes, anormaux soit dans leur intensité, soit dans leur but; 4. Hyper- ou hyporéactivité aux stimulations sensorielles ou intérêt inhabituel pour les aspects sensoriels de l'environnement.
C	Les symptômes doivent être présents dès les étapes précoces du développement.
D	Les symptômes occasionnent un retentissement cliniquement significatif en termes de fonctionnement actuel, social, scolaire.
E	Ces troubles ne sont pas mieux expliqués par un handicap intellectuel (trouble du développement intellectuel) ou un retard global du développement.

a proposé une échelle des niveaux de sévérité prenant comme marqueur l'intensité de l'aide mise en œuvre.

Enfin, des réévaluations pluriprofessionnelles du fonctionnement et des besoins de l'enfant sont nécessaires au cours de son parcours, au vu du caractère dynamique et non fixé du TSA, afin d'adapter les aménagements et la prise en charge. Notons que la démarche diagnostique ne relève pas nécessairement d'un Centre de Ressources Autisme ou d'un autre type de dispositif de 3^{ème} ligne qui doivent, en théorie, traiter préférentiellement les situations considérées comme complexes.

DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS ET COMORBIDITÉS (3, 5, 8)

La présence de comorbidités liées aux TSA est souvent la règle plutôt que l'exception. Elles partagent, en effet, les mêmes facteurs de risques environnementaux et neurobiologiques. Leur investigation est cruciale, d'autant qu'elles peuvent parfois se révéler être le diagnostic final.

LES TROUBLES DU NEURODÉVELOPPEMENT

Le trouble du développement intellectuel (TDI) et le TSA coexistent dans 30-70 % des cas. Dans cette situation, la communication sociale doit être inférieure à celle attendue pour le niveau de développement général. Outre les échelles d'évaluation habituelles, des échelles plus spécifiques pour les patients TSA existent telles que le Profil Psycho-Educatif (PEP3) ou la

Batterie d'Evaluation Cognitive Sociale (BECS). Soulignons également l'importance de la Vineland II dans l'évaluation du comportement adaptatif, indispensable pour asseoir le diagnostic de TDI (10).

Les troubles du langage et de la communication sont présents dans le TSA à un degré plus ou moins important, qui dépend de la sévérité du trouble, du niveau intellectuel et de l'âge de la personne. La grande majorité des enfants, hormis un petit sous-groupe comprenant les autistes de haut niveau, présenteront un retard important dans la production du langage oral. Certains, après un début de production de quelques mots autour de 18 mois, montreront une régression de leur niveau linguistique qu'ils ne retrouveront que quelques années plus tard. Pour la grande majorité de ces enfants, les premières productions fonctionnelles sont constatées autour de 5 ans, et plus de la moitié d'entre eux présentera un langage avec syntaxe correcte. Par contre, on estime qu'un petit tiers présentera un trouble de la parole ou du langage, et que seuls 10 % resteront totalement non verbaux.

Les autres TND souvent associés incluent le trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) ainsi que les troubles du développement de la coordination (TDC).

LES TROUBLES PSYCHIATRIQUES (11, 12)

La prévalence des comorbidités psychiatriques est nettement plus élevée que celle retrouvée dans la population générale. Elles incluent les troubles anxieux (20 %), des

conduites (12 %), dépressifs (11 %), obsessionnels compulsifs (9 %), bipolaires (5 %), ainsi que les troubles du spectre de la schizophrénie (4 %).

LES TROUBLES NEUROLOGIQUES (11)

Des troubles neurologiques complémentaires sont retrouvés dans environ 15 % des cas. Ils regroupent, principalement, l'épilepsie (15,5 %), les encéphalopathies (5,9 %), la paralysie cérébrale (1,7 %), et les tics (0,5 %). Rappelons qu'une régression développementale doit faire l'objet d'une exploration afin d'exclure toute entité neurogénétique comme le syndrome de Rett, ainsi que les encéphalopathies telle l'épilepsie de Landau-Kleffner.

LES TROUBLES SENSORIELS

Compte tenu de l'incidence relativement élevée des troubles auditifs (9,5 %) et visuels (1,3 %) dans la population autistique et de leur impact sur la prise en charge, des examens ORL et ophtalmologique sont conseillés (13). Par ailleurs, les patients TSA présentent souvent des hypo/hypersensibilités (auditive, visuelle, tactile, gustative, olfactive, vestibulaire) qui peuvent être recherchées via le questionnaire du Profil sensoriel de Dunn.

LES TROUBLES SOMATIQUES

À cela s'ajoute une incidence plus importante de troubles somatiques fonctionnels par rapport à la population générale, comprenant les troubles digestifs (troubles du comportement alimentaire, obésité, constipation, incontinence fécale et encoprésie, douleurs abdominales), du sommeil (52 %), et urinaires (incontinence urinaire, énurésie).

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

Aucun examen complémentaire systématique n'est recommandé. La décision d'une investigation doit être posée en fonction de l'examen physique et du jugement clinique face au profil de l'enfant. Dans cette optique, il est important de discerner «l'autisme syndromique» qui qualifie les patients ayant au moins une caractéristique dysmorphique et/ou une déficience intellectuelle sévère, des autres autistes «non syndromiques».

L'EXPLORATION GÉNÉTIQUE

De nombreux gènes de susceptibilité et anomalies cytogénétiques ont été rapportés et concernent presque tous les chromosomes

(<http://projects.tcag.ca/autism/>) (11, 14). Actuellement, une étiologie peut être retrouvée chez 30-40 % des individus avec TSA (15). La performance diagnostique attendue des tests génétiques dans le TSA est de 10 % pour l'hybridation génomique comparative (CGH), 1-5 % pour le syndrome de l'X fragile, 4 % chez des filles testées pour le gène MECP 2, 5 % chez des individus ayant une macrocéphalie > 2,5 DS testés pour le PTEN, 3 % pour le caryotype standard, 10 % dans les autres cas (anomalies cérébrales, syndromes génétiques, maladies métaboliques, etc.).

Compte tenu de la diversité des troubles génétiques associés aux TSA, et sachant que la contribution de ces analyses génétiques est en corrélation avec la présence de caractéristiques dysmorphiques et d'un faible fonctionnement cognitif (16), une stratégie diagnostique hiérarchisée basée sur la clinique est proposée : dans les cas d'autisme non syndromique, la probabilité de détecter une mutation chez les personnes TSA de haut niveau est très faible et, dans ce cas, aucune analyse moléculaire n'est recommandée. Une analyse par CGH est indiquée en présence d'antécédents familiaux de troubles psychiatriques ou de TND.

Enfin, la recherche d'un X-fragile ainsi que la réalisation d'une CGH peut être proposée en cas de déficience intellectuelle. Dans les cas d'autisme syndromique, un séquençage génique peut être recherché directement si une mutation spécifique est suspectée. En l'absence d'hypothèse, une analyse CGH et la recherche du syndrome de l'X fragile est indiqué. Enfin, dans un second temps, la réalisation d'un séquençage ciblé regroupant des gènes connus (panels) - voire le séquençage de l'exome - peut être proposée, après avis auprès d'un généticien spécialisé. Notons que la présence d'un TDI peut également orienter indépendamment la démarche étiologique, selon une stratégie décrite récemment par l'équipe de Barrea et coll. (10).

Dans tous les cas, en l'absence d'hypothèse, une évaluation génétique clinique à distance est proposée compte tenu de l'apparition possible de caractéristiques dysmorphiques. L'identification d'un syndrome génétique a des implications cliniques essentielles incluant un conseil familial, un suivi adapté de la maladie avec détection précoce et prévention des éventuelles complications, l'émission d'un pronostic, ainsi que l'orientation vers diverses stratégies thérapeutiques parfois spécifiques.

LES ERREURS INNÉES DU MÉTABOLISME (EIM) (15, 17)

Les maladies métaboliques associées à un syndrome autistique sont relativement rares et représentent moins de 1 % de la population autistique. Elles sont typiquement autosomales récessives, se manifestent souvent en bas âge, et sont habituellement associées à d'autres symptômes tels qu'une épilepsie, une dysmorphie, un retard de croissance, une microcéphalie, ou une neurodégénérescence. Une consanguinité, une histoire familiale suspecte, une aversion alimentaire sélective, des épisodes de léthargie ou de vomissements cycliques constituent également des facteurs de risque.

Très peu d'EIM débutent par un syndrome autistique isolé : la phénylcétonurie, l'homocystéinurie, la maladie de Sanfilippo, les anomalies du cycle de l'urée. Ces rares EIM pourraient justifier un screening métabolique systématique, d'autant plus que la phénylcétonurie, l'homocystéinurie, et les anomalies du cycle de l'urée sont des maladies traitables nécessitant la mise en place d'un traitement spécifique précoce. L'analyse des acides aminés plasmatiques, de l'ammoniémie et des mucopolysaccharides peut alors être proposée. Parmi les autres maladies métaboliques traitables, certaines aciduries organiques, un déficit en biotinidase, un défaut du métabolisme de la créatine, des purines ou des pyrimidines, ou un déficit intra-cérébral en folates peuvent engendrer un tableau d'autisme syndromique. Le profil des acides organiques urinaires et le dosage de la biotine sanguine, de la créatinine urinaire, du métabolisme des purines/pyrimidines, de l'acide folique intrathécal doivent alors être demandés, en fonction de la présentation clinique.

En pratique, il n'existe, à l'heure actuelle, aucune recommandation claire concernant le dépistage des maladies métaboliques chez les patients TSA. Toutefois, en l'absence d'indicateurs cliniques, étant donné la faible incidence de ces maladies et leur caractère exceptionnellement isolé, une évaluation et un suivi rigoureux paraissent plus raisonnables qu'un bilan systématique coûteux et peu rentable.

LA NEURO-IMAGERIE (18)

Des anomalies cérébrales peuvent être retrouvées jusque dans 48 % des cas chez des patients autistes. Cependant, la majorité de celles-ci sont aspécifiques et peu rentables sur le plan diagnostique. Actuellement, il n'y a pas suffisamment d'arguments pour recommander une imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale de routine chez les patients TSA, sur-

tout lorsque cet examen nécessite une sédatrice. L'IRM doit toutefois être considérée en cas de dégénérescence neurologique, de signe de focalisation, de microcéphalie, d'épilepsie ou de suspicion de maladie métabolique.

ÉLECTRO-ENCÉPHALOGRAPHIQUE (EEG) (19)

De nombreuses études démontrent une prévalence majorée des anomalies électro-encéphalographiques dans la population autistique, préférentiellement syndromique. Étant donné que la normalisation thérapeutique du tracé EEG n'apporte aucune amélioration clinique de ce trouble, la réalisation systématique de cet examen n'est pas recommandée. Celui-ci reste néanmoins indispensable en cas de convulsion ou de régression cognitive évoquant une encéphalopathie épileptique.

ANOMALIES CONGÉNITALES (20)

La prévalence des anomalies congénitales est plus importante dans la population autistique (5,4-11 %) par rapport à la population générale (2,5-3,2 %). Celles-ci peuvent atteindre tous les organes et sont plus fréquentes chez les patients TSA syndromiques.

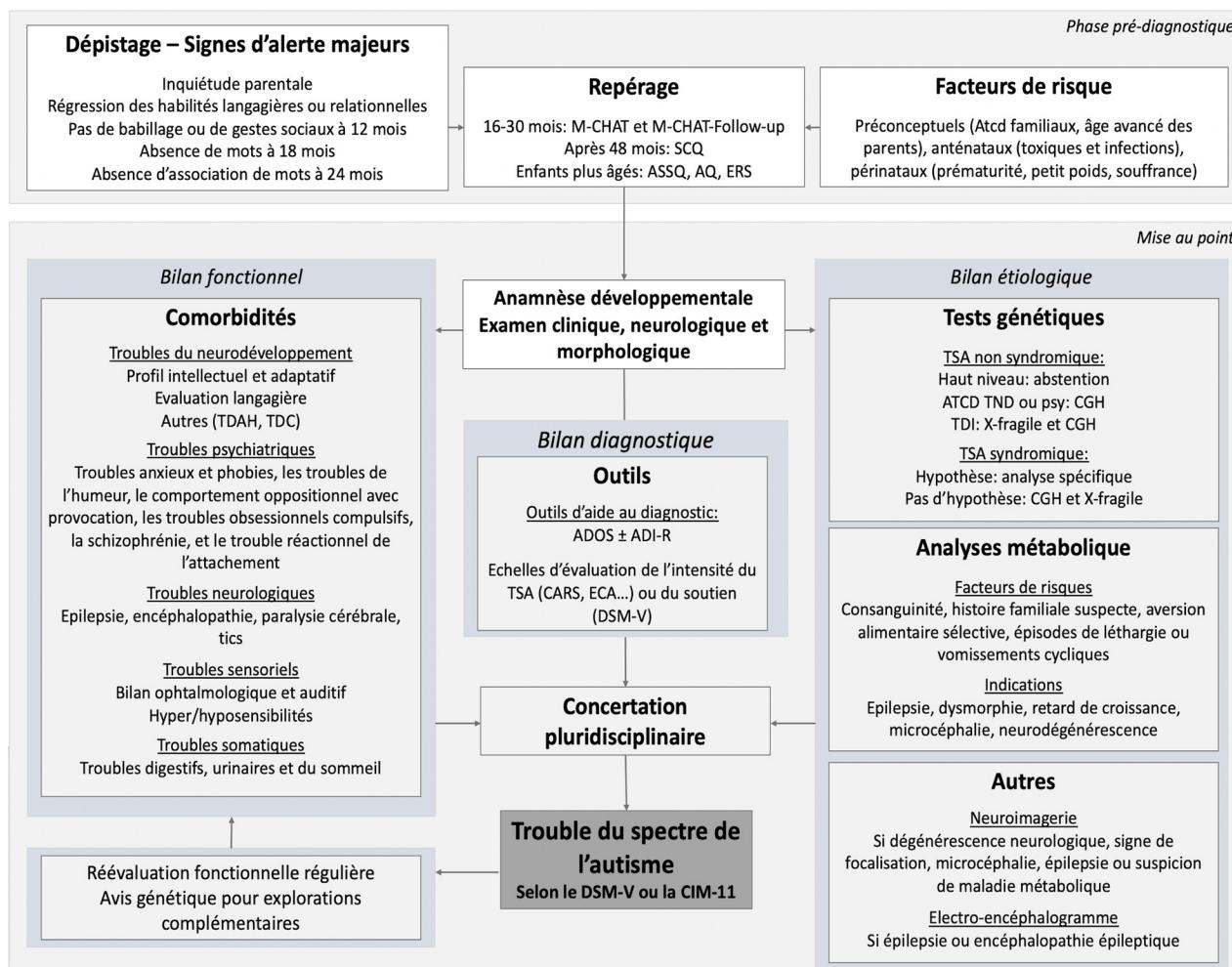
STRATÉGIE EXPLORATRICE (FIGURE 1)

Après l'identification des signes d'alerte de TSA par les professionnels de la petite enfance ou l'entourage de l'enfant, ce dernier sera orienté vers le médecin assurant le suivi habituel. Si l'évaluation du développement met en évidence un risque de TSA ou de TND, les premiers examens complémentaires et la mise en place d'une rééducation précoce peuvent être lancés. Parallèlement, ce médecin orientera l'enfant vers une consultation spécialisée pour les troubles du neurodéveloppement.

L'évaluation du fonctionnement de l'enfant est pluridisciplinaire, individualisée, détaillée, portant sur les différents aspects du développement et du fonctionnement. Elle s'appuie sur des batteries de tests standardisés, appropriés à l'âge de l'enfant et à son profil, en privilégiant les tests et échelles validés disponibles.

La recherche étiologique n'est pas systématique et découle essentiellement de l'examen clinique, de l'anamnèse, et du jugement clinique; elle sera réalisée principalement en cas d'autisme syndromique.

À l'issue de cette phase de diagnostic, celui-ci est annoncé aux parents et à l'enfant. On envisage ensuite l'élaboration d'un projet personnalisé d'interventions comportant une réévaluation régulière du fonctionnement et des besoins de l'enfant.

Figure 1. Algorithme décisionnel de repérage et mise au point d'un TSA.

CONCLUSION

L'identification précoce des enfants présentant un TSA est un véritable défi. En l'absence de biomarqueur, le diagnostic de TSA est une entité clinique qui s'appuie sur une synthèse des informations apportées par les professionnels médicaux et paramédicaux ayant contribué à la mise au point approfondie de l'ensemble des dimensions du développement. S'il est nécessaire d'utiliser des instruments standardisés pour le diagnostic, la démarche ne peut se résumer à leur utilisation qui n'est qu'une aide au jugement clinique. Par ailleurs, étant donné l'origine multifactorielle et très hétérogène du spectre, une recherche étiologique systématique est à bannir, car peu rentable. S'inspirant des dernières recommandations internationales, cet article propose un algorithme décisionnel,

basé sur une approche clinique, permettant une exploration rationnelle des enfants avec un TSA.

BIBLIOGRAPHIE

1. American Psychiatric Association. *DSM-5: Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux*. 5e Edition. Issy-les-Moulineaux:Elsevier Masson;2015.
2. Organisation mondiale de la santé. *CIM 11: classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes*. 11^{ème} Révision, édition 202. Genève:OMS;2021.
3. National Institute for Health and Care Excellence. *Autism spectrum disorder in under 19s: recognition, referral and diagnosis*. Clinical guideline. London:NICE;2017.
4. Haute Autorité de Santé (HAS). *Trouble du spectre de l'autisme: signes d'alerte, repérage, diagnostic et évaluation chez l'enfant et l'adolescent. Synthèse élaborée par consensus formalisé*. Saint-Denis La Plaine:HAS;2018.
5. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. *Assessment, diagnosis and interventions for autism spectrum disorders. A national clinical guideline*. Edinburgh:SIGN;2016.

6. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Screening and diagnostic tools for autism spectrum disorder in children: *A review of guidelines*. Ottawa:CADTH;2013.
7. Belgian Health Care Knowledge Centre. *Prise en charge de l'autisme chez les enfants et les adolescents : un guide de pratique clinique*. Bruxelles:KCE Report;2014.
8. McConachie H, Parr JR, Glod M, et al. Systematic review of tools to measure outcomes for young children with autism spectrum disorder. *Health Technol Assess* 2015;**19**:1-506.
9. Mottron L. *L'autisme : une autre intelligence. Diagnostic, cognition et support des personnes autistiques sans déficience intellectuelle*. Bruxelles:Mardaga;2017.
10. Barrea C, Leroy P, Debray FG, et al. Comment j'explore... un trouble du développement intellectuel chez l'enfant. *Rev Med Liege* 2020;**75**:686-91.
11. Levy SE, Giarelli E, Lee LC, et al. Autism spectrum disorder and co-occurring developmental, psychiatric, and medical conditions among children in multiple populations of the United States. *J Dev Behav Pediatr* 2010;**31**:267-75.
12. Lai MC, Kassee C, Besney R, et al. Prevalence of co-occurring mental health diagnoses in the autism population : a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2019;**6**:819-29.
13. Hoevenaars-van den Boom MA, Antonissen AC, Knoors H, Vervloed MP. Differentiating characteristics of deafblindness and autism in people with congenital deafblindness and profound intellectual disability. *J Intellect Disabil Res* 2009;**53**:548-58.
14. Abrahams BS, Geschwind DH. Advances in autism genetics: on the threshold of a new neurobiology. *Nat Rev Genet* 2008;**9**:341-55.
15. Bradley Schaefer G, Mendelsohn NJ. Clinical genetics evaluation in identifying the etiology of autism spectrum disorders: 2013 guideline revisions. *Genet Med* 2013;**15**:399-407.
16. Robert C, Pasquier L, Cohen D, et al. Role of genetics in the etiology of autistic spectrum disorder: towards a hierarchical diagnostic strategy. *Int J Mol Sci* 2017;**18**:1-30.
17. Simons A, Eyskens F, Glazemakers I, van West D. Can psychiatric childhood disorders be due to inborn error of metabolism ? *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2017;**26**:143-54.
18. Boddaert N, Zilbovicius M, Philippe A, et al. MRI findings in 77 children with nonsyndromic autistic disorder. *PLoS ONE* 2009;**4**:e4415.
19. Keller R, Basta R, Salerno L, Elia M. Autism, epilepsy, and synaptopathies : a not rare association. *Neurology Sci* 2017;**38**:1353-61.
20. Timonen-Soivio L, Vanhala R, Malm H, et al. The association between congenital anomalies and autism spectrum disorders in a Finnish national birth cohort. *Dev Med Child Neurol* 2015;**57**:75-80.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr C. Barrea, Service de Pédiatrie, CHU-CHR, Liège, Belgique.
Email : christophe.barrea@chuliege.be